



PATENT

DOCKET NO.: 12218/31

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANTS : T. TANAKA, et al.
SERIAL NO. : 10/801,141
FILED : 16 March 2004
FOR : METHOD FOR PRODUCING (R)-3-[4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYLAMINO]-PENTANOIC ACID AMIDE DERIVATIVE

COMMISSIONER FOR PATENTS
P. O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

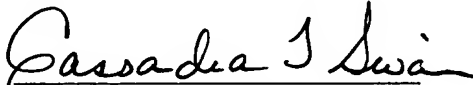
CLAIM TO CONVENTION PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

SIR:

Applicants hereby claim the Convention Priority Dates of Japanese Patent Application No. 2003-072358 filed 17 March 2003, and No. 2003-098452 filed 1 April 2003, certified copies of which are submitted herewith.

Respectfully submitted,

Date: 30 April 2004


Cassandra T. Swain, Ph.D.
(Reg. No. 48,361)

KENYON & KENYON
1500 K Street, N.W., Suite 700
Washington, DC 20005

(202) 220-4200 Tel.
(202) 220-4201 Fax

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 3月17日

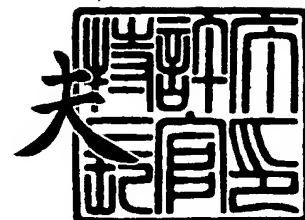
出願番号
Application Number: 特願2003-072358
[ST. 10/C]: [JP 2003-072358]

出願人
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社

2004年 4月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3031828

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4999

【提出日】 平成15年 3月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C231/16

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社 高砂工業所内

【氏名】 田中 辰佳

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社 高砂工業所内

【氏名】 菅原 昌信

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社 高砂工業所内

【氏名】 前田 博文

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社 高砂工業所内

【氏名】 西山 章

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社 高砂工業所内

【氏名】 長嶋 伸夫

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

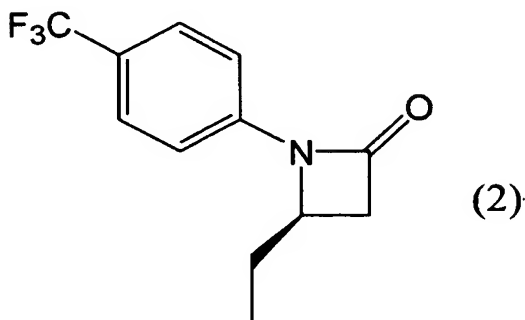
【書類名】 明細書

【発明の名称】 (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドの製造法

【特許請求の範囲】

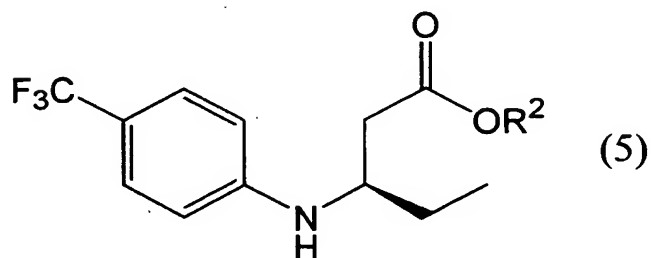
【請求項 1】 下記式 (2) ;

【化 1】



で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン をアミド化する、又は、前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンの加水分解若しくは加アルコール分解により得られた下記式 (5) ;

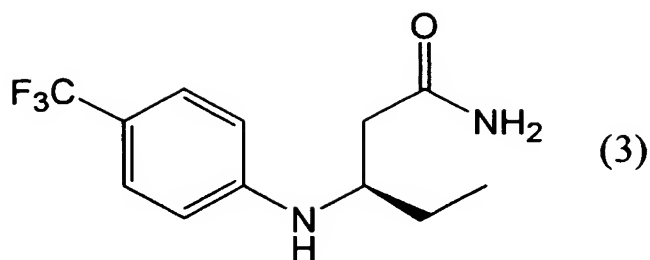
【化 2】



(式中、 R^2 は水素、又は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基を表す。)

で表される (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸誘導体をアミド化することを特徴とする下記式 (3) ;

【化3】

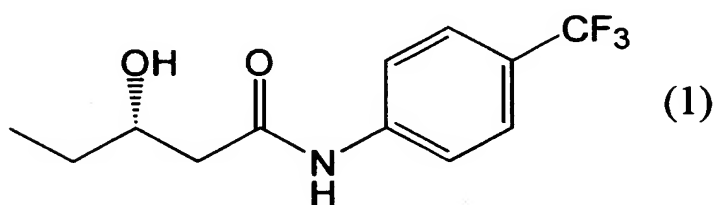


で表される (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドの製造法。

【請求項2】 R^2 が水素、メチル基、又はエチル基である請求項1に記載の製造法。

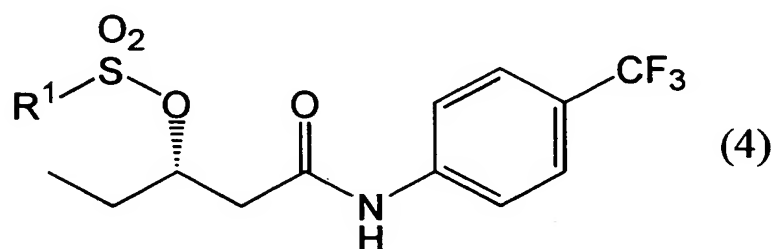
【請求項3】 前記式(2)で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンが、下記式(1)；

【化4】



で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化するか、又は、前記式(1)で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドをスルホニル化することにより、製造された下記式(4)；

【化5】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置

換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基を表す。)

で表される (S) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を、続いて塩基で処理することにより製造されることを特徴とする請求項1又は2に記載の製造法。

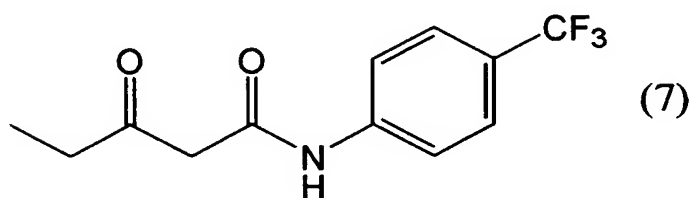
【請求項4】 前記脱水縮合剤がアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルから選択される少なくとも1つのアゾ化合物とトリ-*n*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、又はトリフェニルホスフィンから選択される少なくとも1つのホスフィンとの組み合わせであることを特徴とする、請求項3に記載の製造法。

【請求項5】 R^1 がメチル基、又は4-メチルフェニル基である請求項3に記載の製造法。

【請求項6】 前記塩基が水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである請求項3、又は5に記載の製造法。

【請求項7】 前記式 (1) で表される (S) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-ヒドロキシペンタン酸アミドが、下記式 (7) ;

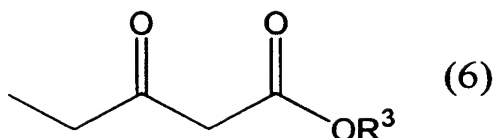
【化6】



で表される N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-オキソペンタン酸アミドを、不斉還元することにより製造されることを特徴とする請求項3～6のいずれかに記載の製造法。

【請求項8】 前記式 (7) で表される N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-オキソペンタン酸アミドが、下記式 (6) ;

【化7】



(式中、R³は炭素数1～5のアルキル基を表す。)

で表される3-オキソペンタン酸エステル誘導体と4-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させることにより製造されることを特徴とする請求項7に記載の製造法。

【請求項9】 R³がメチル基、又はエチル基である請求項8に記載の製造法

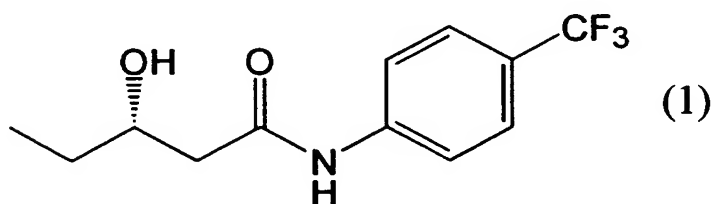
。

【請求項10】 前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドの不斉還元が、不斉遷移金属触媒存在下で行うことを特徴とする、請求項7～9のいずれかに記載の製造法。

【請求項11】 前記不斉遷移金属触媒が((S)-BINAP)RuBr₂、((S)-BINAP)RuCl₂、又は[((S)-BINAP)RuCl₂]₂NEt₃である請求項10に記載の製造法(BINAPは2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを表す。))。

【請求項12】 下記式(1)；

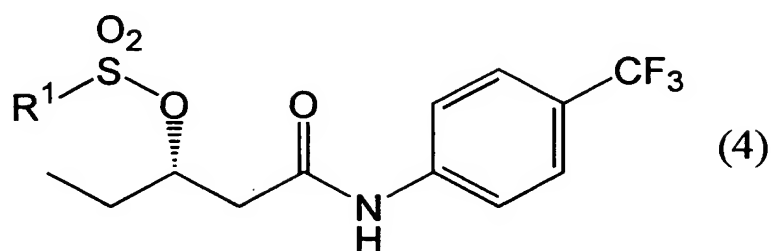
【化8】



で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化するか、又は、前記式(1)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキ

シペンタン酸アミドをスルホニル化することにより、下記式(4)；

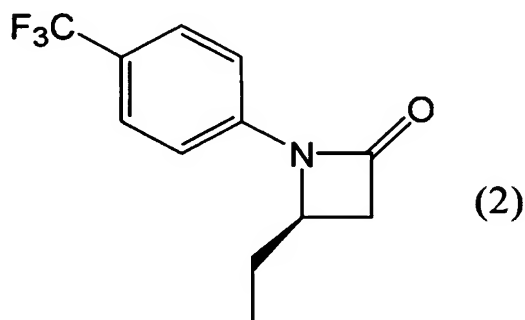
【化9】



(式中、R¹は置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基を表す。)

で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を製造し、続いて塩基で処理することを特徴とする、下記式(2)；

【化10】



で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造法。

【請求項13】前記脱水縮合剤がアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルから選択される少なくとも1つのアゾ化合物とトリ-n-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、又はトリフェニルホスフィンから選択される少なくとも1つのホスフィンとの組み合わせであることを特徴とする、請求項12に記載の製造法。

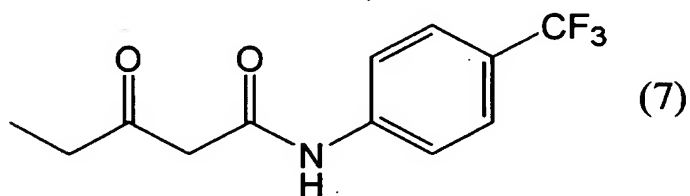
【請求項14】R¹がメチル基、又は4-メチルフェニル基である請求項12に記載の製造法。

【請求項15】前記塩基が水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナト

リウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである請求項 12、又は 14 に記載の製造法。

【請求項 16】 前記式 (1) で表される (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドが、下記式 (7)；

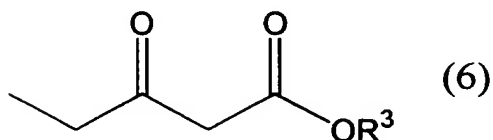
【化 11】



で表される N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを不斉還元することにより製造されることを特徴とする請求項 12～15 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 17】 前記式 (7) で表される N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドが、下記式 (6)；

【化 12】



(式中、R³は炭素数 1～5 のアルキル基を表す。)

で表される 3-オキソペンタン酸エステル誘導体と 4-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させることにより製造されることを特徴とする請求項 16 に記載の製造法。

【請求項 18】 R³がメチル基、又はエチル基である請求項 17 に記載の製造法。

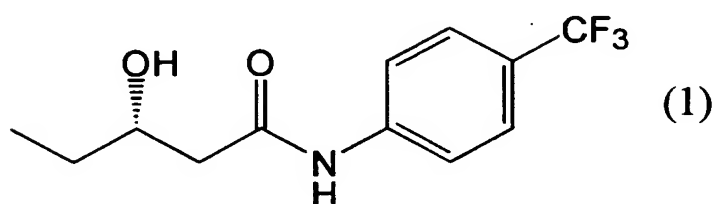
【請求項 19】 前記式 (7) で表される N-[4-(トリフルオロメチル)

フェニル] - 3 - オキソペンタン酸アミドの不斉還元が、不斉遷移金属触媒存在下に行われることを特徴とする、請求項 16 ~ 18 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 20】前記不斉遷移金属触媒が ((S) - BINAP) RuBr₂、((S) - BINAP) RuCl₂, 又は [((S) - BINAP) RuCl₂]₂NEt₃である請求項 19 に記載の製造法 (BINAP は 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルを表す。)。

【請求項 21】下記式 (1) ;

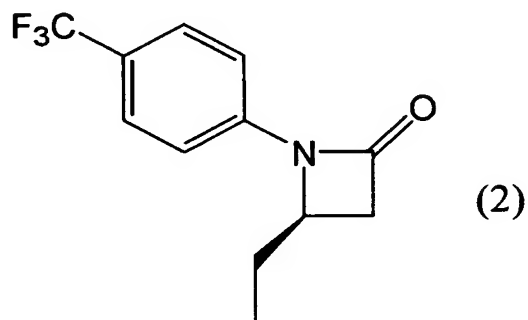
【化 13】



で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミド。

【請求項 22】下記式 (2) ;

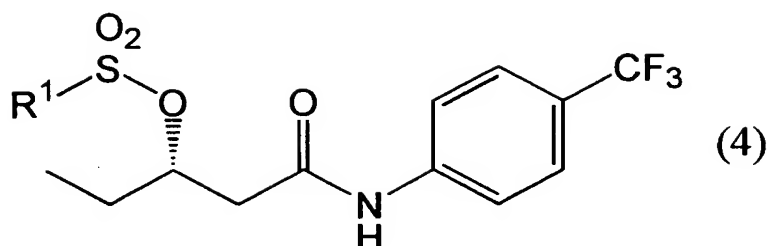
【化 14】



で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン。

【請求項 23】下記式 (4) ;

【化 15】



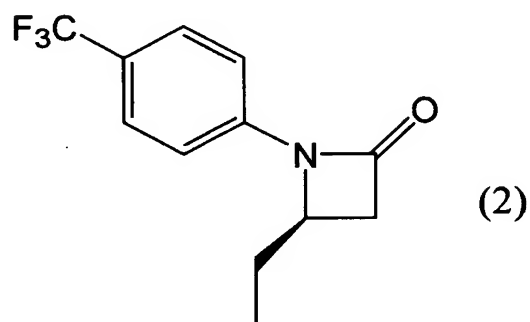
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基を表す。)

で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体。

【請求項 24】 R^1 がメチル基、又は4-メチルフェニル基である請求項 23 に記載の (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体。

【請求項 25】 混入している (S) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン炭化水素系溶媒からの晶析により除去し、下記式 (2) ；

【化 16】



で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを光学純度の向上した結晶として取得することを特徴とする、(R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンの単離精製法。

【請求項 26】 前記炭化水素系溶媒がヘキサン、ヘプタン、又はメチルシクロヘキサンである請求項 25 に記載の単離精製法。

【請求項 27】請求項 12～20 のいずれかに記載の方法により製造した前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを用いることを特徴とする請求項 25、又は 26 に記載の単離精製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質 (CETP) 阻害剤として有用な (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドの製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドの製造方法として以下の方法が知られている。

【0003】

即ち、(R) - 2 - アミノ - 1 - ブタノールのアミノ基を *tert*-ブトキシカルボニル基により保護した後、水酸基のメシル化、シアノ化、続いてアミノ保護基の脱保護をすることにより、(R) - 3 - アミノペンタンニトリルを製造し、次に、酢酸パラジウムと 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニルから調製される触媒を用いて、4 - (トリフルオロメチル) クロロベンゼンとカップリングさせて、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタンニトリルを製造し、続いて濃硫酸を用いて水和させることにより、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドを製造する方法である (特許文献 1、特許文献 2)。

【0004】

しかしながら、この方法は工程数が多く、毒性の強い青酸ナトリウムを使用しており、更には非常に高価なパラジウム触媒とホスフィン配位子を使用している

ため、工業的に有利な方法とはいいがたい。

【0005】

【特許文献1】 WO02/088069

【0006】

【特許文献2】 WO02/088085

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

上記に鑑み、本発明の目的は、医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質（CETP）阻害剤として有用な（R）-3-[4-（トリフルオロメチル）フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドを安価且つ入手容易な原料から簡便に製造できる方法を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

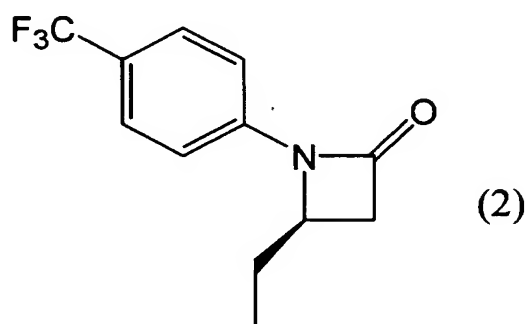
本発明者らは上記に鑑み、鋭意検討を行った結果、安価且つ入手容易な原料から、（R）-3-[4-（トリフルオロメチル）フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドを簡便に製造できる方法を開発するに至った。

【0009】

即ち、本発明は、下記式（2）；

【0010】

【化17】



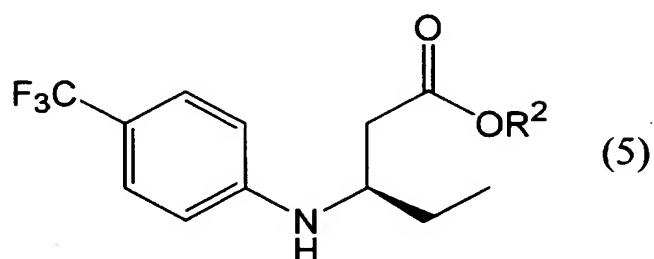
【0011】

で表される（R）-4-エチル-1-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]-2-アゼチジノンをアミド化する、又は、前記式（2）で表される（R）-4

－エチル－1－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－2－アゼチジノンの加水分解若しくは加アルコール分解により得られた下記式(5)；

【0012】

【化18】

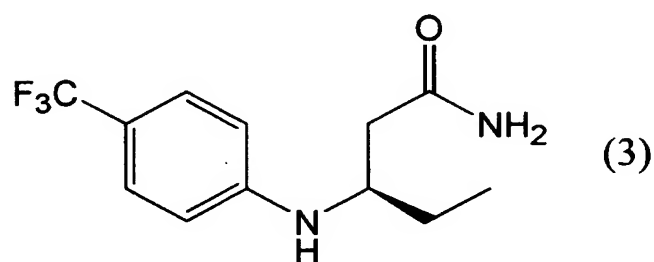


【0013】

(式中、R²は水素、又は炭素数1～5のアルキル基を表す。)で表される(R)－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]－ペンタン酸誘導体をアミド化することを特徴とする下記式(3)；

【0014】

【化19】



【0015】

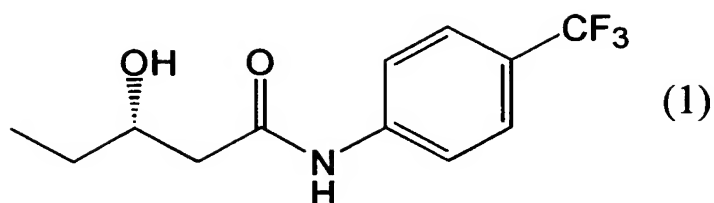
で表される(R)－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]－ペンタン酸アミドの製造法に関する。

【0016】

また、本発明は、下記式(1)；

【0017】

【化20】

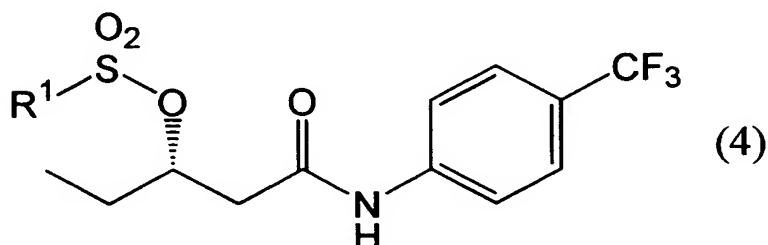


【0018】

で表される (S) -N- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -3 -ヒドロキシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化する、又は、前記式 (1) で表される (S) -N- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -3 -ヒドロキシペンタン酸アミドをスルホニル化することにより、下記式 (4) ;

【0019】

【化21】



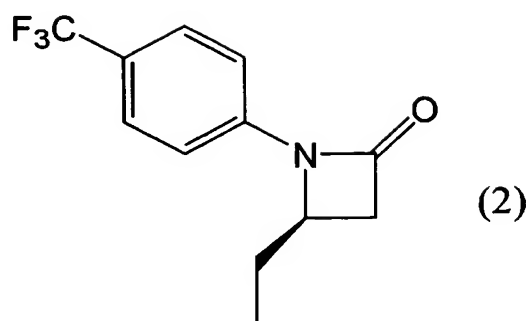
【0020】

(式中、R¹は置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基を表す。)

で表される (S) -N- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -3 -スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を製造し、続いて塩基で処理することを特徴とする、下記式 (2) ;

【0021】

【化 2 2】



【0022】

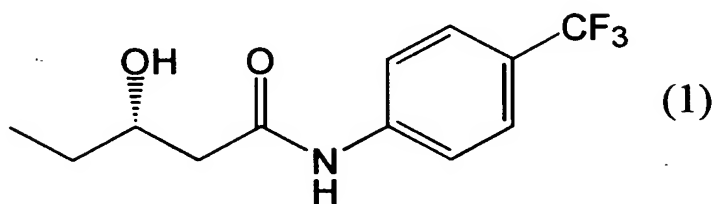
で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]
- 2 - アゼチジノンの製造法に関する。

【0023】

また、下記式 (1) ；

【0024】

【化 2 3】

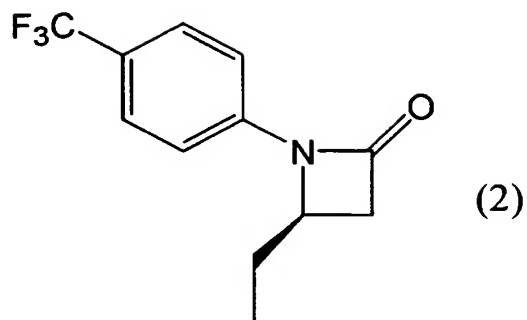


【0025】

で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロ
キシペンタン酸アミドであり、更に下記式 (2) ；

【0026】

【化 2 4】

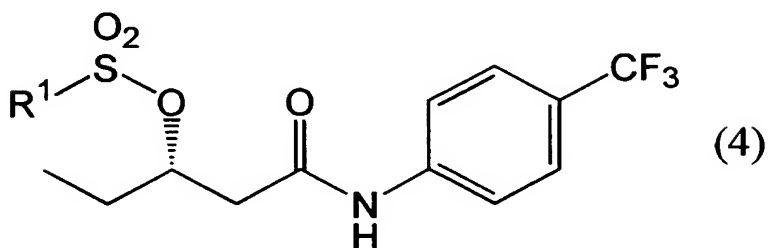


【0027】

で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]
- 2 - アゼチジノンであり、更に下記式 (4) ;

【0028】

【化 2 5】



【0029】

(式中、R¹は置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基
を有してもよい炭素数6～12のアリール基を表す。)

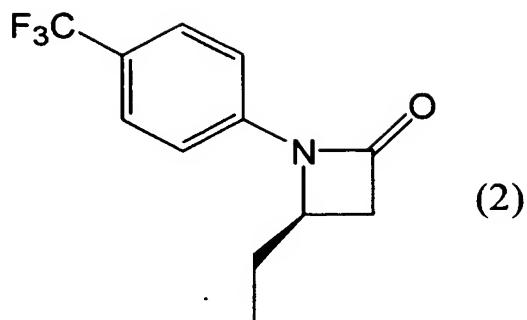
で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホ
ニルオキシペンタン酸アミド誘導体である。

【0030】

さらに本発明は、下記式 (2) ;

【0031】

【化 26】



【0032】

で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンの単離精製法であって、混入している (S) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを炭化水素系溶媒からの晶析により除去し、前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを光学純度の向上した結晶として取得することを特徴とする、単離精製法である。

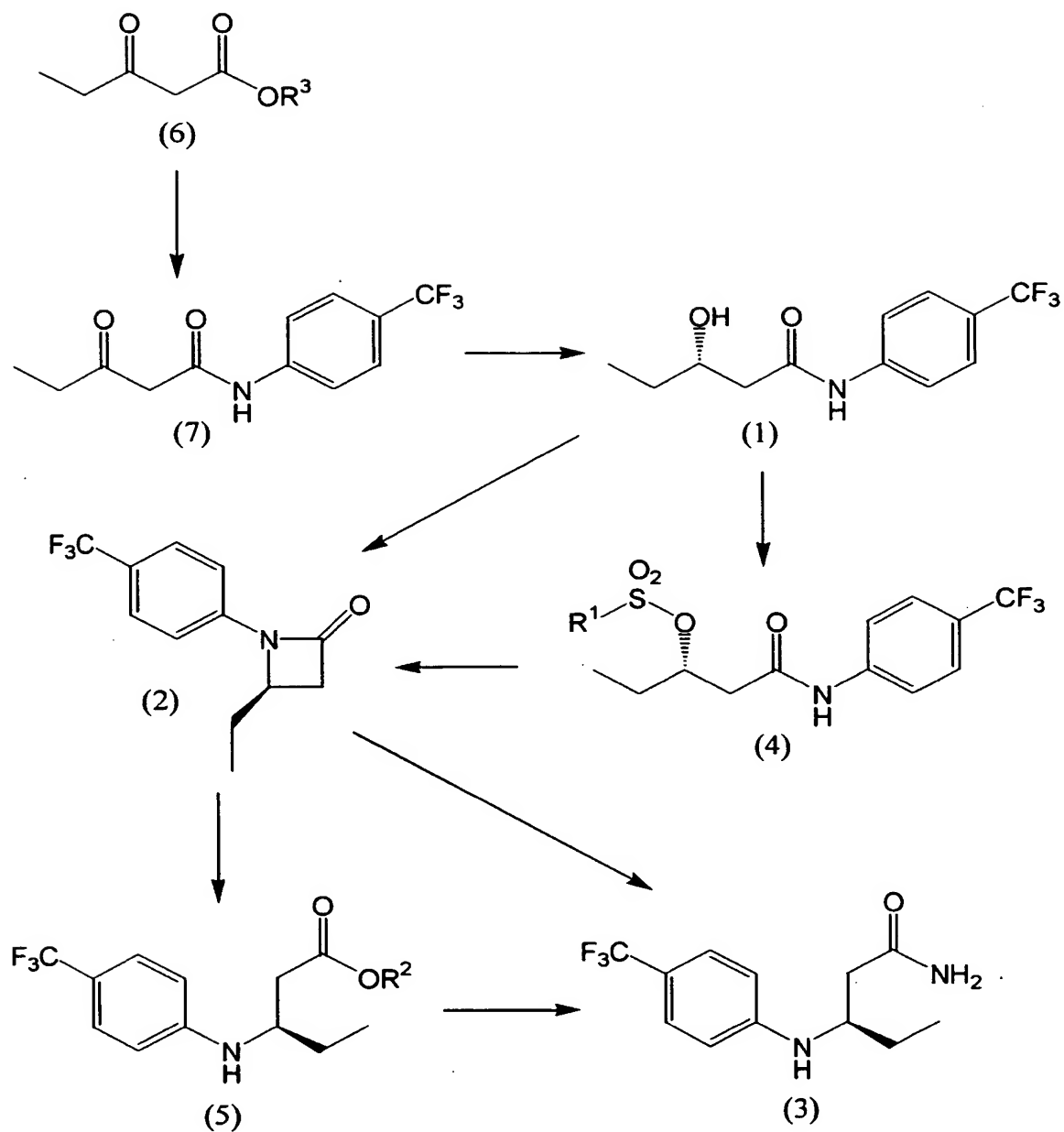
【0033】

【発明の実施の形態】

本発明の概要は下記のスキームで表される。

【0034】

【化 27】



【0035】

以下に、本発明を工程ごとに順を追って詳述する。

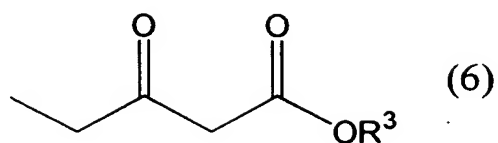
【0036】

化合物(6)から化合物(7)に至る工程

本工程において、下記式(6)；

【0037】

【化28】

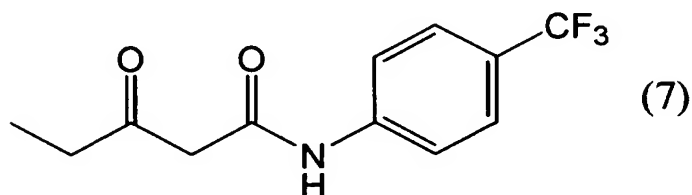


【0038】

で表される 3-オキソペンタン酸エステル誘導体と 4-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させることにより、下記式 (7) ;

【0039】

【化29】



【0040】

で表される N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを製造する。前記式 (6) において R^3 は炭素数 1~5 のアルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、又は n-ペンチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、又はエチル基である。

【0041】

4-(トリフルオロメチル)アニリンの使用量は、前記化合物 (6) に対し、好ましくは 0.1~10 倍モル量であり、更に好ましくは 0.5~2 倍モル量である。

【0042】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から 0~200℃であり、更に好ましくは 50~150℃である。

【0043】

反応は無溶媒で行ってもよいし、反応混合物の流動性を確保する目的で溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合、例えば、ベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、クメン、1, 3, 5-メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール等のエーテル系溶媒；クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくは、ベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、クメン、1, 3, 5-メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒であり、更に好ましくはトルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、又は *p*-キシレンである。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、混合比は制限されない。前記溶媒の使用量としては、前記化合物（6）に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは1～10倍重量である。

【0044】

反応の際の3-オキソペンタン酸エステル誘導体、4-（トリフルオロメチル）アニリンおよび反応溶媒の添加方法や、添加の順序は特に制限されない。

【0045】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

【0046】

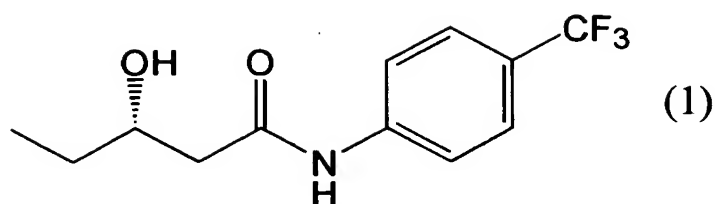
化合物（7）から化合物（1）に至る工程

本工程において、前記式（7）で表されるN-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを不斉還元することにより、下記式（

1) ;

【0047】

【化30】



【0048】

で表される (S) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-ヒドロキシペンタン酸アミドを製造する。ここで、前記式 (1) で表される (S) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-ヒドロキシペンタン酸アミドは文献未知の新規化合物であり、両対掌体の内、僅かに S 体が過剰なものは全て本発明に含まれる。

【0049】

本工程における不斉還元方法としては、前記化合物 (7) のカルボニル基を S 選択的に還元できる方法であれば特に限定されず、光学活性化合物によって修飾されたヒドリド還元剤を用いて還元する方法、不斉遷移金属触媒存在下に水素化する方法、不斉遷移金属触媒存在下に水素移動型で還元する方法、若しくは微生物、或いは微生物由来の酵素を用いて還元する方法等が挙げられる。

【0050】

具体的には、不斉遷移金属触媒存在下に水素化する場合、不斉遷移金属触媒としては、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、又は白金等の周期律表第 V I I I 族元素の金属錯体が好ましく、錯体の安定性や入手容易さ、経済性の観点からルテニウム錯体がより好ましい。該金属錯体中の不斉配位子としてはホスフィン系配位子が好ましく、ホスフィン系配位子として好ましくは二座配位子である。二座配位子として好ましくは、BINAP (2, 2'-ビスジフェニルホスフィノー-1, 1'-ビナフチル) ; Tol-BINAP (2, 2'-ビス (ジ- p -トリルホスフィノー-1, 1'-ビナフチル) 等の BINAP 誘導体 ; BDPP (2

、4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ペンタン）；DIOP（4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノメチル）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン；BPPFA（1-[1', 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセニル] エチルアミン）；CHIRAPHOS（2, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン）；DEGPHOS（1-置換-3, 4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ピロリジン）；DuPHOS（1, 2-ビス（2, 5-置換ホスホラノ）ベンゼン）；DIPAMP（1, 2-ビス〔（o-メトキシフェニル）フェニルホスフィノ〕エタン）等が挙げられ、更に好ましくはBINAP（2, 2'-ビスジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル）であり、S選択的にカルボニル基を還元するためには（S）-BINAPを用いればよい。ここで、（S）-BINAP錯体として好ましくは、（（S）-BINAP）RuBr₂、（（S）-BINAP）RuCl₂、又は〔（（S）-BINAP）RuCl₂〕₂NEt₃等が挙げられる。不斉遷移金属触媒の使用量として好ましくは、前記化合物（7）に対して0.1倍モル量以下であり、更に好ましくは0.05～0.0001倍モル量である。

【0051】

本工程の水素圧として、好ましくは1～100kg/cm²であり、更に好ましくは1～30kg/cm²である。

【0052】

反応溶媒としては、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられ、これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。好ましくは

、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒であり、より好ましくは、これらアルコール溶媒と、水の混合溶媒である。更に好ましくはメタノールと水の混合溶媒である。混合溶媒を用いる場合、アルコール溶媒／の混合比率は任意に選択できるが、好ましくはアルコール溶媒／水の容量比が 100／1～1／1 であり、更に好ましくは 20／1～4／1 である。前記溶媒の使用量としては、前記化合物（7）に対し、好ましくは 50 倍重量以下、更に好ましくは 5～20 倍重量である。

【0053】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、還元の選択性向上、及び収率向上の観点から -20～100℃ であり、更に好ましくは 0～60℃ である。

【0054】

反応の際の前記式（7）で表される N-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-3-オキソペンタン酸アミド、不斉還元剤および溶媒の添加方法や、添加順序は特に制限されない。

【0055】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液から減圧、若しくは加圧濾過にて遷移金属触媒を除去した後、減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

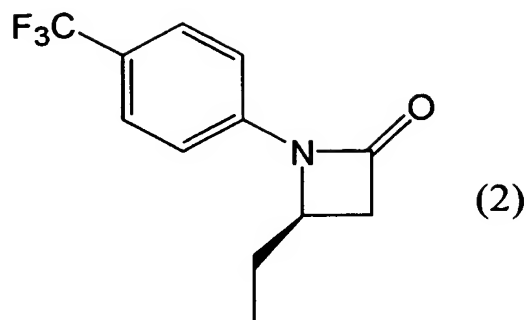
【0056】

化合物（1）から化合物（2）に至る工程

本工程において、前記式（1）で表される（S）-N-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-3-ヒドロキシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化することにより、下記式（2）；

【0057】

【化 3 1】



【0058】

で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン を製造する。ここで、前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンは文献未知の新規化合物であり、両対掌体の内、僅かに R 体が過剰なものは全て本発明に含まれる。

【0059】

該環化反応は脱水縮合剤を用いることにより行うことができる。脱水縮合剤としてはシアノメチレンートリブチルホスホラン、シアノメチレンートリメチルホスホラン等のホスホラン化合物、若しくはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン等のアゾ化合物とトリメチルホスフィン、トリ - n - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物とを組み合わせた試剤が挙げられる。好ましくは、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等から選択される 1 つのアゾ化合物とトリ - n - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン等から選択される 1 つのホスフィン化合物との組み合わせである。前記アゾ化合物の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1 ~ 5 倍モル量であり、更に好ましくは 1 ~ 2 倍モル量である。また、前記ホスフィン化合物の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1 ~ 5 倍モル量であり、更に好ましくは 1 ~ 2 倍モル量である。

【0060】

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、混合比は制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物(1)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5～20倍重量である。

【0061】

反応温度として好ましくは、-20～150℃であり、更に好ましくは0～100℃である。

【0062】

反応の際の前記式(1)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド、脱水縮合剤および溶媒の添加方法や、添加の順番は特に制限されない。

【0063】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

【0064】

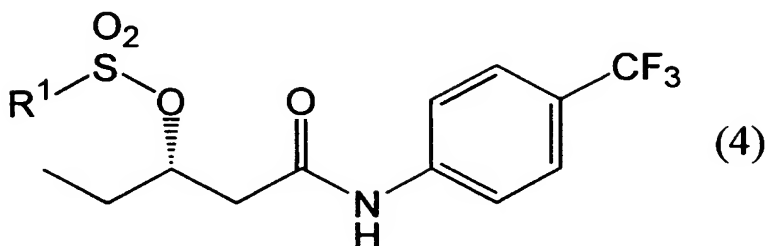
化合物(1)から化合物(4)に至る工程

本工程において、前記式(1)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロ

メチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドをスルホニル化することにより、下記式 (4) ;

【0065】

【化32】



【0066】

で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を製造する。ここで、R¹は置換基を有してもよい炭素数1~12のアルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6~12のアリール基を表し、具体的には例えばメチル基、エチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - クロロフェニル基、2 - ニトロフェニル基、3 - ニトロフェニル基、4 - ニトロフェニル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基、又は4 - メチルフェニル基である。また、前記式 (4) で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体は文献未知の新規化合物であり、両対掌体の内、僅かにS体が過剰なものは全て本発明に含まれる。

【0067】

本工程は、塩基存在下にスルホニル化剤を用いることにより行うことができる。ここで、前記スルホニル化剤としては、ハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物等があげられる。ハロゲン化スルホニルとしては、塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化クロロメタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化4 - メチルベンゼンスルホニル、塩化4 - クロロベンゼンスルホニル、塩化2 - ニトロベンゼンスルホニル、塩化3 - ニトロベンゼンスルホニル、塩化4 - ニトロベンゼンスルホニル等があげられ、スルホン酸無水物としては、無水トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは塩化メタンスルホニル

、又は塩化 4-メチルベンゼンスルホンルである。前記スルホンル化剤の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1~10 倍モル量であり、更に好ましくは 1~3 倍モル量である。また、前記塩基としては、特に制限されないが、第 3 級アミン類が好ましく、例えばトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。更に好ましくはトリエチルアミン、又はピリジンである。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1~100 倍モル量であり、更に好ましくは 1~3 倍モル量である。

【0068】

反応溶媒としては、塩基をそのまま反応溶媒として使用してもよいし、又はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒を用いてもよい。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエンが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。2 種以上併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物 (1) に対し、好ましくは 50 倍重量以下、更に好ましくは 5~20 倍重量である。

【0069】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から -20~-150℃であり、更に好ましくは 0~100℃である。

【0070】

前記式 (1) で表される (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド、スルホンル化剤、塩基および溶媒の添加

方法や、添加順序に特に制限はない。

【0071】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液、或いは塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

【0072】

化合物(4)から化合物(2)に至る工程

本工程において、前記式(4)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を環化することにより、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを製造する。R¹は前記と同じである。該環化反応は前記化合物(4)に塩基を作用させることにより行うことができる。前記塩基としては例えば、n-ブチルリチウム等の有機リチウム試薬；塩化n-ブチルマグネシウム、塩化tert-ブチルマグネシウム等のグリニャール試薬；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウムtert-ブトキシド、臭化マグネシウムtert-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、1, 7-ジアザビシクロ-[5, 4, 0]-ウンデカ-7-エン (DBU) 等の第3級アミン類等が挙げられる。好ましくは、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウムtert-ブトキシド、臭化マグネシウムtert-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシドであり、更に好ましくは、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、又はカリウムtert-ブトキシドである。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物(4)に対し、1~10倍モル量であり、更に好ましくは1~3倍モル量である。

【0073】

反応溶媒としては、例えば水；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物(1)に対し、好ましくは

5 0 倍重量以下、更に好ましくは 5 ～ 2 0 倍重量である。

【0 0 7 4】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から - 5 0 ～ 1 0 0 ℃であり、更に好ましくは 0 ～ 5 0 ℃である。

【0 0 7 5】

前記式 (4) で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体、塩基および溶媒の添加方法や添加順序に特に制限はない。

【0 0 7 6】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に塩酸、硫酸等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

【0 0 7 7】

化合物 (2) の単離精製工程

本工程では、前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン炭化水素系溶媒から晶析することにより、混入している (S) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを除去し、前記化合物 (2) を光学純度の向上した結晶として取得する。

【0 0 7 8】

前記炭化水素系溶媒として例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、オクタン、イソオクタン等の脂肪族炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、o - キシレン、m - キシレン、p - キシレン、1,

3, 5-メシチレン、クメン等の芳香族炭化水素系溶媒が挙げられる。好ましくは、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、オクタン、イソオクタン等の脂肪族炭化水素系溶媒であり、更に好ましくは、ヘキサン、ヘプタン、又はメチルシクロヘキサンである。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。

前記溶媒の使用量は、前記化合物(2)の結晶化のための操作終了時において、取得物の流動性が維持できる量であるのが好ましく、例えば前記化合物(2)に対し、好ましくは約50倍重量以下であり、更に好ましくは約1~30倍重量である。

本工程において、前記化合物(2)の結晶化の際には、冷却晶析、濃縮晶析等の晶析方法を用いることが出来る。これらの晶析方法は組み合わせて用いてもよい。なお、前記濃縮晶析は、前記溶媒以外の他の溶媒からなる溶液を前記溶媒からなる溶液に置換していく晶析法であってもよい。また、結晶化に際しては、種晶を添加してもよい。

本単離精製法は、室温付近で実施することができるが、必要に応じて、加温又は冷却を行うことができ、例えば、約60℃以下、好ましくは-40℃~50℃で行う。

このようにして得られた前記化合物(2)は固液分離を行い、取得結晶中に母液が残存して品質を低下させる場合には必要に応じて、更に取得結晶を洗浄し、乾燥することができる。前記固液分離の方法としては特に限定されず、例えば、加圧濾過、減圧濾過、遠心分離等の方法が挙げられる。前記乾燥の方法としては、例えば、熱分解や溶融を避けて約60℃以下で、減圧乾燥(真空乾燥)するのが好ましい。

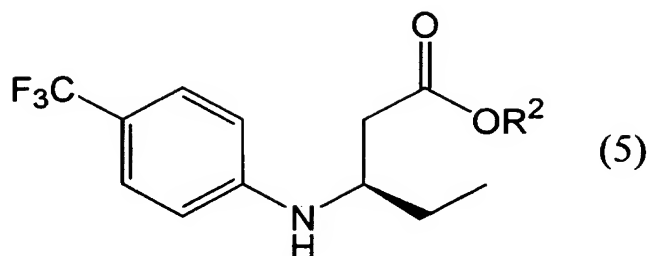
【0079】

化合物(2)から化合物(5)に至る工程

本工程において、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを加水分解、又は加アルコール分解することにより、下記式(5)；

【0080】

【化33】



【0081】

で表される (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸誘導体を製造する。ここで、R²は水素、又は炭素数1～5のアルキル基を表す。具体的には例えば、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、又はn-ブチル基等であり、好ましくは水素、メチル基、又はエチル基である。

【0082】

本工程で加水分解を行う場合、前記化合物(2)を酸、又はアルカリ水溶液で処理することによって行うことができる。前記酸としては塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、メタンスルホン酸、又はp-トルエンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、又は硫酸である。前記酸の使用量としては、好ましくは前記化合物(2)に対し、0.1～50倍モル量であり、更に好ましくは1～10倍モル量である。また、前記アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、又は水酸化バリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムである。前記アルカリの使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1～50倍モル量であり、更に好ましくは1～10倍モル量である。水の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1～100倍重量であり、更に好ましくは5～20倍重量である。

【0083】

また、本工程で加アルコール分解を行う場合、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、又はn-ブタノール等のアルコール溶媒中、

好ましくはメタノール、又はエタノール溶媒中で酸、又は塩基で処理することによって行うことができる。アルコール溶媒は、単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合割合に特に制限はない。前記酸としては塩化水素、硫酸、臭化水素、メタンスルホン酸、又はp-トルエンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは塩化水素、硫酸、又はメタンスルホン酸である。前記酸の使用量としては、好ましくは前記化合物(2)に対し、0.1~50倍モル量であり、更に好ましくは1~10倍モル量である。また、前記塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等のアルカリ、又はアルカリ土類金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられ、好ましくはナトリウムメトキシド、又はナトリウムエトキシドである。前記塩基の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~50倍モル量であり、更に好ましくは1~10倍モル量である。前記アルコール溶媒の使用量は、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~100倍重量であり、更に好ましくは5~20倍重量である。

【0084】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-20~100℃であり、更に好ましくは0~50℃である。

【0085】

前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン、水またはアルコール、および、酸または塩基の、添加方法および添加順序に特に制限はない。

【0086】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液や塩酸、硫酸等の酸水

溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

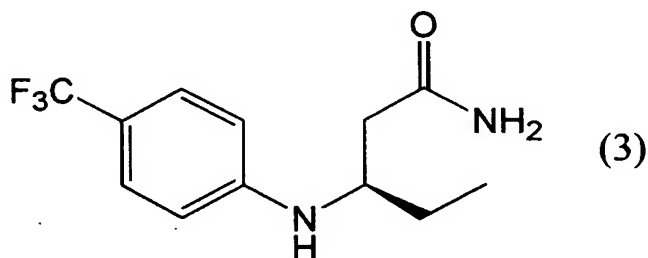
【0087】

化合物(5)から化合物(3)に至る工程

本工程において、前記式(5)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸誘導体をアミド化することにより、下記式(3)；

【0088】

【化34】



【0089】

で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドを製造する。前記化合物(5)において、R²は前記と同じである。

【0090】

本工程は、無溶媒で行ってもよいし、溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合、例えば、水、又は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコールがあげられる。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は

特に制限されない。前記水、アルコール、又は水とアルコールの混合溶媒の使用量としては、前記化合物(5)に対し、好ましくは1~100倍重量であり、更に好ましくは5~50倍重量である。

【0091】

本工程のアミド化は、アンモニアで処理するか、又はナトリウムアミド、カリウムアミド等のアルカリ金属アミドで処理することによって行うことができる。ここで、アンモニアを用いて行う場合、アンモニアは液化させたものを用いてもよく、水、又はメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコールに溶解させたものを用いてもよく、これらの混合溶媒に溶解させたものを用いてもよい。混合溶媒を用いる場合、混合比は特に制限されない。好ましくは水、メタノール、又はエタノールに溶解させたアンモニア、若しくは水とメタノール、又は水とエタノールの混合溶媒に溶解させたアンモニアである。

【0092】

前記アンモニアの使用量としては、前記化合物(5)に対し、好ましくは1~100倍モル量であり、更に好ましくは10~50倍モル量である。

【0093】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-20~100℃であり、更に好ましくは0~50℃である。

【0094】

本反応において、水、又は水とアルコールの混合溶媒にアンモニアを溶解させて用いる場合、競争する加水分解反応を最小限に抑制するために、更にアンモニウム塩を添加すると効果的である。前記アンモニウム塩としては例えば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、蟻酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウム、*p*-トルエンスルホン酸アンモニウム等が挙げられる。好ましくは、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウムであり、更に好ましくは塩化アンモニウムである。これらアンモニウム塩はアンモニアを溶解させた溶媒に、酸を添加して反応系中

で調製してもよい。前記酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、メタンスルホン酸であり、更に好ましくは塩酸である。前記アンモニウム塩の使用量として好ましくは、前記化合物(5)に対して0.1~50倍モル量であり、更に好ましくは1~20倍モル量である。

【0095】

また、本工程で前記化合物(5)のR²が水素である場合は、カルボン酸を活性カルボニル化合物に誘導化した後に、アンモニアで処理することによって、アミド化を行うことができる。ここで、前記活性カルボニル化合物としては例えば、塩化チオニル、三塩化リン、塩化オキサリル等のハロゲン化剤と反応させることにより生成する酸塩化物；クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル等のクロロ炭酸エステルと反応させることにより生成する混合酸無水物；塩化メタンスルホニル、塩化4-メチルベンゼンスルホニル等のスルホニル化剤と反応させることにより生成する混合酸無水物；カルボニルジイミダゾール等と反応させることにより生成するアシルイミダゾール等が挙げられる。

【0096】

本反応で使用される、前記式(5)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸誘導体、アミド化に用いる試薬および溶媒の、添加方法および添加順序に特に制限はない。

【0097】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液を減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

【0098】

化合物(2)から化合物(3)に至る工程

本工程において、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンをアミド化することにより、前記式(3)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドを製造する。

【0099】

本工程は、無溶媒で行ってもよいし、溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合、例えば、水、又は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコールがあげられる。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記水、アルコール、又は水とアルコールの混合溶媒の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~100倍重量であり、更に好ましくは5~50倍重量である。

【0100】

本工程はアンモニアを用いることによって行うか、又はナトリウムアミド、カリウムアミド等のアルカリ金属アミドを用いて行ってもよい。ここで、アンモニアを用いて行う場合、アンモニアは液化させたものを用いてもよく、水、又はメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコールに溶解させたものを用いてもよく、これらの混合溶媒に溶解させたものを用いてもよい。混合溶媒を用いる場合、混合比は特に制限されない。好ましくは水、メタノール、又はエタノールに溶解させたアンモニア、若しくは水とメタノール、又は水とエタノールの混合溶媒に溶解させたアンモニアを用いるとよい。尚、本反応は前記式(5)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸誘導体が一旦生成し、単離されずに、更にアミド化される場合も含まれる。

【0101】

前記アンモニアの使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~100倍モル量であり、更に好ましくは10~50倍モル量である。

【0102】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-20~

100℃であり、更に好ましくは0～70℃である。

【0103】

本反応において、水、又は水とアルコールの混合溶媒にアンモニアを溶解させて用いる場合、競争する加水分解反応を最小限に抑制するために、更にアンモニウム塩を添加すると効果的である。前記アンモニウム塩としては例えば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、蟻酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウム、p-トルエンスルホン酸アンモニウム等が挙げられる。好ましくは、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウムであり、更に好ましくは塩化アンモニウムである。これらアンモニウム塩はアンモニア水溶液に、酸を添加して反応系中で調製してもよく、前記酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、メタンスルホン酸であり、更に好ましくは塩酸である。前記アンモニウム塩の使用量として好ましくは、前記化合物(2)に対して0.1～50倍モル量であり、更に好ましくは1～20倍モル量である。

【0104】

前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン、アミド化に用いる試薬及び溶媒の、添加方法及び添加順序に特に制限はない。

【0105】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液を減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

【0106】

【実施例】

以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0107】

なお、実施例中、単離収率は、シリカゲルクロマトグラフィー等の単離精製操作により得られた生成物を純度100重量%と仮定して計算した収率である。また、粗収率は、未精製の生成物を純度100重量%と仮定して計算した収率である。回収率とは、晶析前の生成物を100%として、晶析後の生成物の割合である。

【0108】

実施例1 N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドの製造

3-オキソペンタン酸メチル10.0g(76.8mmol)を115℃に加熱し、4-(トリフルオロメチル)アニリン12.83g(79.6mmol)を10分間かけて滴下した。同温度で25分間攪拌した後、トルエン(50mL)を加えて、更に12時間加熱攪拌を行った。反応液を0℃まで冷却することにより固体が析出し、減圧濾別することにより、N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを白色固体として得た(11.22g、単離収率:57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz/ppm): δ 1.13 (3H, t), 2.64 (2H, q), 3.60 (2H, s), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.52 (1H, br)

【0109】

実施例2 (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドの製造

実施例1にて製造したN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミド1.30g(5.0mmol)、((S)-BINAP) RuBr_2 50.0mg(0.057mmol) (BINAPは2, 2'-ビ

スジフェニルホスフィノー1, 1'-ビナフチルを表す。Tetrahedron Asymmetry, 1994, 5, 675. に記載の方法により調製した。) にメタノール-水 (10/1 (容量比)) 溶液20 mLを加えた。3回水素置換を行い、60℃まで昇温したのち、水素圧 (3.0 kg/cm²) で12時間反応させた。水素を放棄後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドを白色固体として得た (1.23 g、単離収率: 95%)。このものの光学純度をHPLC分析 (カラム: ダイセルキラルパックAD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=90/10、流速: 1.0 mL/min.、カラム温度: 30℃、検出器: UV210 nm、保持時間: (S) 体=12.0分、(R) 体=9.3分、) にて算出すると、84.7% eeであった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz/ppm) : δ 1.00 (3H, t)、1.5-1.7 (2H, br)、2.50 (1H, dd)、2.59 (1H, dd)、2.75 (br, 1H)、4.06 (1H, m)、7.57 (2H, d)、7.64 (2H, d)、8.21 (1H, br)

【0110】

実施例3 (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミドの製造

実施例2にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド1.07 g (4.09 mmol)、トリエチルアミン621 mg (6.14 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (8 mL) に、塩化メタンスルホニル703 mg (6.14 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を0℃で10分間かけて滴下した。同温度で更に1時間攪拌した後、反応液に水 (25 mL) と酢酸エチル (30 mL) を加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去することにより、(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミドを黄色固体として得た (1.48 g、粗収率: 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm) : δ 1.04 (3H, t), 1.91 (2H, m), 2.73–2.87 (2H, m), 3.15 (3H, s), 5.01–5.09 (1H, m), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d), 7.83 (1H, br)

【0111】

実施例4 (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシペンタン酸アミドの製造

実施例2にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド 300 mg (1.15 mmol)、ピリジン (0.9 mL) からなる溶液に、塩化4-メチルフェニルスルホニル 328.4 mg (1.72 mmol) を 0℃ で添加した。0℃ で5時間、更に室温で5時間攪拌した後、水 (5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシペンタン酸アミドを白色固体として得た (455.1 mg、単離収率: 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm) : δ 0.86 (3H, t), 1.75–1.82 (2H, m), 2.38 (3H, s) 2.72–2.83 (2H, m), 4.87–4.93 (1H, m), 7.23–7.26 (2H, m), 7.54–7.59 (4H, m), 7.74–7.78 (3H, m)

【0112】

実施例5 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

60重量%水素化ナトリウム 158.7 mg (3.97 mmol) をジクロロメタン (2.7 mL) とジメチルホルムアミド (10.8 mL) からなる混合溶液に懸濁させ、ここに実施例3にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド 1346.2 mg (3.97 mmol) のジクロロメタン (2.7 mL) とジメチルホルム

アミド (10.8 mL) からなる混合溶液を、室温で15分間かけて滴下した。更に室温で1時間攪拌を行い、水 (25 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体として得た (996.3 mg、粗収率: 87%)。このものの光学純度を HPLC 分析 (カラム: ダイセルキラルパック AD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 95/5、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30°C、検出器: UV 210 nm、保持時間: (S) 体 = 7.6 分、(R) 体 = 8.8 分) にて算出すると、83.0 % ee であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz / ppm) : δ 0.99 (3H, t), 1.63–1.73 (1H, m), 2.11–2.21 (1H, m), 2.79 (1H, dd), 3.23 (1H, dd), 4.07–4.13 (1H, m), 7.47 (2H, d), 7.58 (2H, d)

【0113】

実施例 6 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの単離精製

実施例 5 にて製造した (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体 (864 mg) を得た。得られた固体をヘキサン (5.7 mL) に懸濁させ、50°C に加温溶解させた後、0°C まで徐々に冷却し、同温度で1時間攪拌した。析出した結晶を減圧濾別することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを白色結晶として得た (454.3 mg、回収率: 47%)。このものの光学純度を実施例 5 に記載の方法により算出すると、100 % ee であった。

【0114】

実施例 7 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

ナトリウムメトキシド 31.8 mg (0.589 mmol) をテトラヒドロフ

ラン (1 mL) に懸濁させ、ここに実施例 3 にて製造した (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド 200 mg (0.589 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を、室温で 5 分間かけて滴下した。更に室温で 3.5 時間攪拌を行い、水 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを褐色固体 (141.6 mg) として得た。このものの反応収率を HPLC 分析 (カラム: ナカライコスモシール 5 C₁₈ - AR パックドカラム 4.6 × 250 mm、溶離液: アセトニトリル / 5 mM リン酸緩衝液 (pH = 3) = 1 / 1、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV 210 nm) にて算出すると、60% であった。

【0115】

実施例 8 (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンの製造

カリウム *tert* - ブトキシド 99.2 mg (0.884 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) に懸濁させ、ここに実施例 3 にて製造した (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド 300 mg (0.884 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を、室温で 5 分間かけて滴下した。更に室温で 5.5 時間攪拌を行い、水 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを褐色固体 (194.0 mg) として得た。このものの反応収率を実施例 7 に記載の方法により算出すると、81% であった。

【0116】

実施例 9 (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンの製造

実施例 3 にて製造した (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]

ー3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド 200 mg (0.589 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、塩化tert-ブチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (1.6 mmol/g) 368.4 mg (0.589 mmol) を、室温で5分間かけて滴下した。更に室温で2時間攪拌を行い、水 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体 (136.4 mg) として得た。このものの反応収率を実施例7に記載の方法により算出すると、61%であった。

【0117】

実施例10 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

60重量%水素化ナトリウム 26.5 mg (0.662 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) に懸濁させ、ここに実施例4にて製造した(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシペンタン酸アミド 274.9 mg (0.662 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を、室温で5分間かけて滴下した。更に、室温で3.5時間攪拌を行い、水 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体 (176.1 mg) として得た。このものの反応収率を実施例7に記載の方法により算出すると、83%であった。

【0118】

実施例11 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

実施例2にて製造した(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド 200 mg (0.77 mmol)、トリフェニルホスフィン (1188 mg, 1.53 mmol)、テトラヒドロフラン (1



mL) からなる懸濁溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 309.8 mg (1.53 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を、室温で 5 分間かけて滴下した。同温度で更に 1.5 時間攪拌を行い、減圧下に溶媒を留去することにより得られる油状物に、0℃に冷却したジエチルエーテルを加えると固体が析出した。減圧濾別により固体を除去し、濾液を減圧濃縮することにより、白色固体 (342.0 mg) を得た。このものの反応収率を実施例 7 に記載の方法により算出すると、30%であった。

【0119】

実施例 12 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸メチルの製造

実施例 6 にて製造した (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン 420 mg (1.73 mmol) をメタノール (7.0 mL) に溶解し、室温で 28 重量%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 668 mg (3.46 mmol) を添加した。同温度で 1 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、1 規定塩酸 (5.0 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することにより、(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸メチルを無色油状物として得た (459 mg、粗収率: 97%)。

このものの光学純度を HPLC 分析 (カラム: ダイセルキラルパック AD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=95/5、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (S) 体=7.0 分、(R) 体=5.9 分) にて算出すると、100% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz/ppm): δ 0.98 (3H, t)、1.63 (2H, dq)、2.55 (2H, dd)、3.66 (3H, s)、3.79 (1H, m)、4.12 (1H, brs)、6.62 (2H, d)、7.38 (2H, d)

【0120】

実施例 13 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-

ペンタン酸エチルの製造

実施例 6 にて製造した (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン 200 mg (0.822 mmol) に、30 重量% 塩化水素/エタノール溶液 2.0 g (16.45 mmol) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、40℃まで加温し、14 時間攪拌を行った。ここに水 (5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去することにより、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸エチルを黄色油状物として得た (193.8 mg、粗収率: 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm): δ 0.98 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.55 - 1.71 (2H, m), 2.53 (2H, m), 3.75 - 3.82 (1H, m), 4.11 (2H, q), 6.61 (2H, d), 7.38 (2H, d)

【0121】

実施例 14 (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドの製造

実施例 12 にて製造した (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸メチル 403 mg (1.47 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で 28 重量% アンモニア水溶液 (30 mL) を添加した。同温度で 63 時間攪拌した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにより抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去することにより得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドを白色固体として得た (183 mg、単離収率: 48%)。このものの光学純度を HPLC 分析 (カラム: ダイセルキラルパック AD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 95/5、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (S) 体 = 23.5 分、(R) 体 = 24.8 分) にて算出すると、100% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm): δ 0.98 (3H, t)、



1. 65 (2H, m)、2. 45 (2H, d)、3. 76 (1H, m)、4. 28 (1H, d)、5. 58 (2H, brs)、6. 64 (2H, d)、7. 38 (2H, d)

【0122】

【発明の効果】

本発明によれば、医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質 (CEPT) 阻害剤として有用な (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ペンタン酸アミドを、入手容易な出発原料から、簡便且つ安価に製造、提供することができる。



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質 (CETP) 阻害剤として有用な (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドを、入手容易な出発原料から簡便に製造できる方法を提供する。

【解決手段】 入手容易な 3 - オキソペンタン酸エステル誘導体と 4 - (トリフルオロメチル) アニリンを反応させることにより、N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - オキソペンタン酸アミドを製造し、続いて不斉還元することにより、(S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドを製造し、更に環化することにより、(R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン を製造し、続いてアミド化することにより、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドを製造する。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 0 7 2 3 5 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 0 9 4 1]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号
氏 名	鐘淵化学工業株式会社